

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-002970
(43)Date of publication of application : 08.01.2003

(51)Int.Cl. C08G 73/10

(21)Application number : 2002-175897 (71)Applicant : MITSUI CHEMICALS INC
(22)Date of filing : 05.08.1996 (72)Inventor : KATO TOSHIO
SUKEGAWA MAKOTO
TAMAYA HIROAKI

(30)Priority

Priority number : 07198890 Priority date : 04.08.1995 Priority country : JP
07198891 04.08.1995 JP
07243244 21.09.1995 JP

(54) METHOD FOR PRODUCING POLYSUCCINIMIDE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing polysuccinimide having a high mol.wt. in a simple process.

SOLUTION: This method for producing the polysuccinimide comprises subjecting aspartic acid to dehydrocondensation in the presence of condensed phosphoric acid in a solvent containing a sulfur-containing aliphatic organic solvent.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 17.06.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3694280

[Date of registration] 01.07.2005

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-2970

(P2003-2970A)

(43)公開日 平成15年1月8日(2003.1.8)

(51)Int.Cl.

C 08 G 73/10

識別記号

F I

C 08 G 73/10

マーク(参考)

4 J 0 4 3

審査請求 有 請求項の数 3 O.L. (全 5 頁)

| | |
|-------------|-----------------------------|
| (21)出願番号 | 特願2002-175897(P2002-175897) |
| (62)分割の表示 | 特願平8-206024の分割 |
| (22)出願日 | 平成8年8月5日(1996.8.5) |
| (31)優先権主張番号 | 特願平7-198890 |
| (32)優先日 | 平成7年8月4日(1995.8.4) |
| (33)優先権主張国 | 日本 (JP) |
| (31)優先権主張番号 | 特願平7-198891 |
| (32)優先日 | 平成7年8月4日(1995.8.4) |
| (33)優先権主張国 | 日本 (JP) |
| (31)優先権主張番号 | 特願平7-243244 |
| (32)優先日 | 平成7年9月21日(1995.9.21) |
| (33)優先権主張国 | 日本 (JP) |

| | |
|---------|--|
| (71)出願人 | 000005887 三井化学株式会社 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号 |
| (72)発明者 | 加藤 敏雄 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内 |
| (72)発明者 | 助川 誠 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内 |
| (74)代理人 | 100088328 弁理士 金田 輝之 (外2名) |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ポリこはく酸イミドの製造方法

(57)【要約】

【課題】 高分子量のポリこはく酸イミドを簡易な工程により良好に製造できる方法を提供する。

【解決手段】 アスパラギン酸を縮合りん酸の存在下に脂肪族含硫有機溶剤を含む溶剤中で脱水縮合することを特徴とするポリこはく酸イミドの製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アスパラギン酸を縮合りん酸の存在下に脂肪族含硫有機溶剤を含む溶剤中で脱水縮合することを特徴とするポリこはく酸イミドの製造方法。

【請求項2】 脂肪族含硫有機溶剤が、ジメチルスルホキシド、スルホラン及びジメチルスルホンからなる群から選択された少なくとも1種である請求項1記載のポリこはく酸イミドの製造方法。

【請求項3】 縮合りん酸が、りん酸、オルトリん酸、ピロりん酸、トリポリりん酸及びテトラりん酸からなる群から選択された少なくとも1種である請求項1又は2記載のポリこはく酸イミドの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬品、化粧品、香粧品等の中間体として有用なポリこはく酸イミドの製造方法に関する。より具体的には、アスパラギン酸を特定の有機溶剤中で脱水縮合し、高分子量のポリこはく酸イミドを製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 一般に、ポリアミノ酸類はタンパク質のモデル化合物として、医学、生化学の分野で頻繁に用いられる。ポリこはく酸イミドは、環境に適合する水溶性ポリマーとして有用であるポリアスパラギン酸合成の前駆体でもある。また特公昭48-20638号公報には、ポリこはく酸イミドを中間体として、薬学的に有用なポリー(アスパラギン酸)-ヒドロキシアルキルアミドを合成する技術が開示されている。

【0003】 有機溶剤中でポリこはく酸イミドを製造する方法としては、例えば、イオン交換樹脂を触媒として用い、アスパラギン酸を高沸点有機溶剤中で200~230°Cで脱水縮合する方法が、米国特許第4363797号に記載されている。具体的には、例えば、アスパラギン酸と、触媒としてのイオン交換樹脂(商品名アンバーライト)と、高沸点溶剤としてのジフェニルエーテルとを容器内に装入し、230~240°Cまで徐々に昇温すると200°Cで脱水縮合が始まり、更に230~240°Cで2~3時間反応させ、その後、冷却、濾過してイオン交換樹脂とポリこはく酸イミドを回収し、イオン交換樹脂を濾別する処理等を行なってポリこはく酸イミドを得る方法等が記載されている。

【0004】 また、原料としてアスパラギン酸無水物の塩酸塩を用いてポリこはく酸イミドを製造する方法が、特公昭52-8873号公報に記載されている。具体的には、例えば、L-アスパラギン酸無水物の塩酸塩を、不活性有機溶剤であるキシレンに懸濁させ、還流下で加熱し、冷却、濾過する方法等が記載されている。

【0005】 また、特開平7-196796号公報には、原料としてアスパラギン酸等を用い、オークレゾール等の溶媒中で硫酸等の酸系触媒の存在下、ポリこはく

酸イミドを製造する方法が記載されている。また、特開平6-256504号公報には、原料としてアスパラギン酸等を用い、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等の溶媒中で、ポリこはく酸イミドを製造する方法が記載されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、米国特許第4363797号に記載の方法で得られるポリこはく酸イミドの重量平均分子量は1万程度と低く、高分子量のポリこはく酸イミドは得られていない。また、ポリこはく酸イミドとイオン交換樹脂との分離等の処理が必要なので、製造工程が複雑になり、工業化に適さない。また、反応系の温度が比較的高いので樹脂等の劣化、変性、変色等を伴うおそれがある。

【0007】 同様に、特公昭52-8873号公報に記載の方法で得られるポリこはく酸イミドの重量平均分子量も1万程度と低く、更にポリマー中に未反応の原料もかなり混入しており単離収率が低い。また同様に、特開平7-196796号公報や特開平6-256504号公報に記載の方法で得られるポリこはく酸イミドの分子量も低く、高分子量のポリこはく酸イミドは得られていない。

【0008】 本発明の目的は、上述の従来技術の課題を解決し、高分子量のポリこはく酸イミドを簡易な工程により良好に製造できる工業化に適したポリこはく酸イミドの製造方法を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、高分子量のポリこはく酸イミドを得る為に鋭意検討した結果、アスパラギン酸を縮合りん酸の存在下に脂肪族含硫有機溶剤中で脱水縮合することにより、重量平均分子量が約3万以上のポリこはく酸イミドを工業的に容易に得ることが可能となることを見い出し、本発明を完成するに至った。

【0010】 すなわち本発明は、アスパラギン酸を縮合りん酸の存在下に脂肪族含硫有機溶剤を含む溶剤中で脱水縮合することを特徴とするポリこはく酸イミドの製造方法である。

【0011】

【発明の実施の形態】 以下、本発明の好適な態様について説明する。

【0012】 本発明においては、原料としてアスパラギン酸を用いる。このアスパラギン酸は、L体、D体、DL体のいずれでもよい。

【0013】 アスパラギン酸に用いる脂肪族含硫有機溶剤としては、水より高い沸点を有する有機溶剤が好ましい。特に、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン等が好適である。また、脂肪族含硫有機溶剤以外の有機溶剤として、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、

N, N'-ジメチルイミダゾリジノン等の水より高い沸点を有する非プロトン性極性有機溶剤を併用することも好ましい。以上の各有機溶剤は、先に述べた様にポリこはく酸イミドに対して溶解性が高い点で好ましいものである。

【0014】必要に応じてフェノール類有機溶剤を併用することもできる。フェノール類有機溶剤としては、フェノール、クレゾール（一般に工業的に得られるo、m、pの混合物）、o-クレゾール、m-クレゾール、p-クレゾール、キシレノール等が望ましい。

【0015】以上の脂肪族含硫有機溶剤、フェノール類有機溶剤は、単独で用いても良いし、2種類以上を混合しても良い。さらに、共沸脱水を促進させるために他の有機溶剤を1種類以上混合して用いてもよい。また、有機溶剤は、水と分液するものでもしないものでもよい。

【0016】共沸脱水を促進させるために使用する他の有機溶剤としては、具体的には、メチレン、ナフタレン、ジエチルベンゼン、ドデシルベンゼン等の芳香族炭化水素；ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の芳香族ハロゲン化炭化水素；フェネトール、ジフェニルエーテル、ジメトキシベンゼン等の芳香族エーテル類；二トロベンゼン等の芳香族ニトロ化合物が好適に併用できる。上述の芳香族エーテル類であるジフェニルエーテルは、置換基を有していてもよい。例えば、4, 4'-ジメチルジフェニルエーテル、3, 3'-ジメチルジフェニルエーテル等のアルキル置換ジフェニルエーテル；4, 4'-ジクロロジフェニルエーテル等のハロゲン置換ジフェニルエーテル；4-メトキシジフェニルエーテル等のアルコキシ置換ジフェニルエーテル；ジベンゾフラン等の環状ジフェニルエーテル等も好適に併用できる。これら有機溶剤を併用する場合は、その使用割合は全有機溶媒中70重量%以下であることが望ましい。これら有機溶剤の併用は、縮合反応で副生する水を効率良く共沸脱水し、ポリマー化を促進するなどの点から好ましい。

【0017】上述した各有機溶剤は、単独で用いてもよいし、2種類以上を混合して用いてもよい。更に、共沸脱水を促進させる目的で、水より低い沸点を有する任意の有機溶剤を1種類以上混合して用いてもよい。また、有機溶剤は、水と分液するものでもしないものでもよい。

【0018】アスパラギン酸に対して用いる脂肪族含硫有機溶剤の使用量は、アスパラギン酸100重量部に対して50～800重量部の範囲が好ましい。この使用量が800重量部以下であると、ポリこはく酸イミドの分子量を高くする上でより好ましく、同時に経済的にも有利である。また、この使用量が50重量部以上であると、ポリこはく酸イミドの析出や粘性増加を防止する上でより好ましい。

【0019】アスパラギン酸に対して用いるフェノール

類有機溶剤の使用量は、アスパラギン酸100重量部に対して20～1500重量部の範囲が望ましく、30～1200重量部の範囲が好ましく、50～1000重量部の範囲がより好ましい。この使用量が特定量（望ましくは1500、好ましくは1200、より好ましくは1000重量部）以下であることは、ポリこはく酸イミドの分子量を高くする上でより好ましく、同時に経済的にも有利である。また、この使用量が特定量（望ましくは20、好ましくは30、より好ましくは50重量部）以上であることは、ポリこはく酸イミドの析出や粘性増加を防止する上でより好ましい。なお、クレゾール系の溶剤については、o-クレゾールを単独で用いるよりも、溶解性に優れたm-クレゾールやp-クレゾールを用いる方が、溶剤の使用量が少ない場合でも反応系が固化し難く攪拌が容易である等の点で好ましい。例えばo-クレゾールを単独で用いる場合、その使用量はアスパラギン酸塩100重量部に対し200重量部以上が望ましいが、m-クレゾールやp-クレゾールを用いる場合はかなり少ない量でも優れた結果が得られる。

【0020】本発明においては、この様な有機溶剤中で、アスパラギン酸を脱水縮合してポリこはく酸イミドを得る。この脱水縮合反応は、単に反応系を所望の温度に加熱するだけで進行する。脱水縮合の際の反応系の温度は、特に制限されない。ただし、温度を230℃以下、更に200℃以下にすることが、ポリこはく酸イミド等の熱分解反応が起こり難くなる点から好ましい。脱水縮合反応は、必要に応じて不活性ガス雰囲気下で行うことが望ましく、不活性ガスを溶媒中にバブリングしながら行うことも望ましい。この反応は常圧下でも行うことができ、溶媒の沸点によっては減圧下で行ってもよい。

【0021】本発明においては、高分子量のポリこはく酸イミドを良好に製造する為に、触媒として縮合りん酸を用いる。この縮合りん酸としては従来より知られるものを適宜使用でき、必要に応じて所望のP₂O₅含量のもの（即ち所望の組成のもの）を使用すればよい。具体的には、りん酸、オルトリん酸、ピロりん酸、トリポリりん酸、テトラリん酸等が挙げられる。

【0022】本発明に用いられる縮合りん酸の使用量は、アスパラギン酸100重量部に対して1～100重量部の範囲内が望ましく、5～55重量部の範囲内が好ましく、25～55重量部の範囲内がより好ましい。この使用量が特定量（望ましくは100、好ましくは55重量部）以下であることは、ポリこはく酸イミドの着色や収率の低下を防止する点で好ましい。この使用量が特定量（望ましくは1、好ましくは5、より好ましくは25重量部）以上であることは、ポリこはく酸イミドの分子量をより高くする点で好ましい。

【0023】また、縮合りん酸以外の触媒も適宜使用できる。すなわち、この脱水縮合反応は、無触媒でも進行

するが、反応温度を下げ反応時間を短くできることから、触媒を用いることが好ましい。この触媒としては、塩酸、磷酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のプロトン酸、周期表第II、III、IV、V族の金属、または、その塩等が挙げられる。具体的には、亜鉛末、錫末、アルミニウム、マグネシウム等の金属；酸化亜鉛、酸化錫、酸化マグネシウム、酸化チタン等の金属酸化物；塩化錫、塩化マグネシウム、塩化アルミニウム、塩化リチウム、塩化カルシウム等の金属ハロゲン化物；炭酸亜鉛、炭酸マグネシウム等の金属炭酸塩；オクタン酸錫、酢酸錫、酢酸亜鉛等の有機カルボン酸塩；硫酸亜鉛、硫酸アルミニウム等の硫酸塩；トリフルオロメタンスルホン酸錫、トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛、メタンスルホン酸錫、p-トルエンスルホン酸亜鉛等の有機スルホン酸塩；等が挙げられる。その他、ジブチルチノキサイド等の上記各金属の有機金属酸化物；チタニウムイソプロポキサイド等の上記各金属の金属アルコキシド；商品名ダウエックス、商品名アンバーライト等のイオン交換樹脂；等が挙げられる。上述の各触媒の使用量は、通常、アスパラギン酸、その塩、又はその無水物の塩100重量部に対して0.001～5.0重量部である。

【0024】また触媒として、塩化リチウム、塩化カルシウム等の金属ハロゲン化物を使用すると、有機溶剤の使用量を削減できる。特に、反応系内でポリこはく酸イミドが析出する場合でも、この金属ハロゲン化物を使用すれば、反応マスの流動性を失わせることなく高分子量のポリこはく酸イミドが得られる。

【0025】本発明において、副生した水を反応系外に留去させる方法は特に限定されず、有機溶剤と水との共沸による留去でもよいし、共沸せずに留去してもよい。また、水と共沸等により反応系から有機溶剤の少なくとも一部を除去し、モレキュラーシーブ等で脱水する等して水分量を少なくした有機溶剤を系内に戻す操作等を行なうこともできる。ただし、本発明において、特に、水より高い沸点を有する有機溶剤を用いる場合は、有機溶剤を反応系に残しつつ脱水するという簡易な工程が可能となり、工業化する上で溶剤を脱水することに伴う設備が不要となる。

【0026】以上の様な工程に従い、高分子量のポリこはく酸イミドが容易に得られる。本発明においては、特に、重量平均分子量約3万以上のポリこはく酸イミドが得られるので、ジシクロヘキシリカルボジイミド等の縮合剤で高分子化処理する工程なども不要となる。

【0027】

【実施例】以下、実施例により本発明を詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0028】<実施例1>攪拌装置を備えた容器にL-Asp 60.0 g (0.45モル)、スルホラン102

g、85%りん酸（縮合りん酸）30 gを装入し、窒素気流下、40～45mmHg減圧下に150℃まで昇温し、150～160℃で4時間脱水反応を行ない、引き続き160～170℃で3時間、180～190℃で10時間反応させた。その後常圧に戻し、析出しているポリマーをスルホラン258.4 gを追加して完溶させた。次いで、その溶液を55℃でメタノール300 gに排出し、25～30℃で濾過し、濾塊をメタノール120 gで洗浄し、更に水600 gで洗浄し、その後乾燥して、ポリこはく酸イミドを得た。収量は41.1 g、收率は94.1%、Mwは7.8万であった。

【0029】単離したポリこはく酸イミドの元素分析結果は、下記の通りであった。

元素分析値(%) (C₄H₈NO₂として計算した)

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 計算値 | 49.49 | 3.12 | 14.43 |
| 理論値 | 49.44 | 3.10 | 14.42 |

【0030】<実施例2>85%りん酸の代わりに105%ポリりん酸30 gを用いたこと以外は、実施例1と同様にしてポリこはく酸イミドを得た。収量は42.8 g、收率は97.9%、Mwは8.5万であった。

【0031】<実施例3>更に塩化リチウム6.0 gを添加したこと以外は実施例2と同様にしてポリこはく酸イミドを得た。収量は43.2 g、收率は99.0%、Mwは11万であった。

【0032】<実施例4>攪拌装置を備えた容器にL-Asp 60.0 g (0.45モル)、スルホラン180 g、85%りん酸（縮合りん酸）45 gおよびo-ジクロロベンゼン60 gを装入し、150℃まで昇温し、150～160℃で4.0時間共沸脱水反応を行ない、引き続き160～170℃で3時間、180～190℃で10時間反応させた。反応後、一部ポリマーが析出したので、スルホラン180 gを追加して完溶させた。次いで、その溶液を55℃でメタノール300 gに排出し、25～30℃で濾過し、濾塊をメタノール120 gで洗浄し、更に水600 gで洗浄し、その後乾燥して、ポリこはく酸イミドを得た。収量は42.0 g、收率は96.1%、Mwは7.9万であった。

【0033】<実施例5>スルホランとo-ジクロロベンゼンの使用量を、スルホラン240 g、o-ジクロロベンゼン150 gにえたこと以外は、実施例4と同様にしてポリこはく酸イミドを得た。収量は42.4 g、收率は97.0%、Mwは10万であった。

【0034】<実施例6>スルホラン使用量を13.3 gに変更し、反応容器に更に塩化リチウム1.3 gを添加したこと以外は実施例1と同様にしてポリこはく酸イミドを得た。収量は42.8 g、收率は97.9%、Mwは9.8万であった。

【0035】<比較例1>攪拌装置を備えた容器にL-Asp 20.0 g (0.15モル)、N-メチル-2-

ピロリドン40gを装入した後、150℃まで昇温し、150～170℃で3時間、更に180℃まで昇温し、180～190℃で6時間反応を行なった。反応後、メタノール100gに排出し、25～30℃で濾過し、濾塊をメタノールで洗浄し、更に水で洗浄し、その後乾燥して、ポリコはく酸イミドを得た。収量は12.1g、收率は83.1%、Mwは1.3万であった。

【0036】

【発明の効果】以上説明した本発明の製造方法によれば、重量平均分子量約3万以上の高分子量のポリコはく酸イミドを容易かつ高收率で製造でき、しかも反応系の温度が比較的低温でも反応が進行するのでポリコはく酸イミドの熱劣化のおそれも少ない。したがって、本発明の方法は、工業化に非常に適している。

フロントページの続き

(72)発明者 玉谷 弘明
千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株
式会社内

Fターム(参考) 4J043 PA02 QB06 RA34 SA05 SA62
SB01 UA341 UA342 VA051
VA052 XA19 XB13 ZB60